

6

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089947 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 413/14, 413/12, 405/14, 405/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003306

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. März 2004 (29.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 16 081.7 8. April 2003 (08.04.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MORPHOCHEM AG [DE/DE]; Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie, Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HUBSCHWERLEN, Christian [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480 Durmenach (FR). SURIVET, Jean Phillippe [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300 Saint-Louis (FR). ZUMBRUNN, Cornelia [DE/CH]; Alemannengasse 57, CH-4058 Basel (CH).

(74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boeters & Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

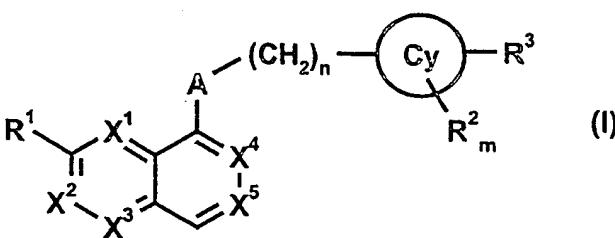
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/089947 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING AN ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER AKTIVITÄT



(57) Abstract: The invention relates to novel antibacterial compounds of formula (I). Said compounds are of interest, inter alia, as topoisomerase IV (topo IV) and DNA gyrase inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige antibakterielle Verbindungen der Formel (I). Diese Verbindungen sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

Neue Verbindungen mit antibakterieller Aktivität

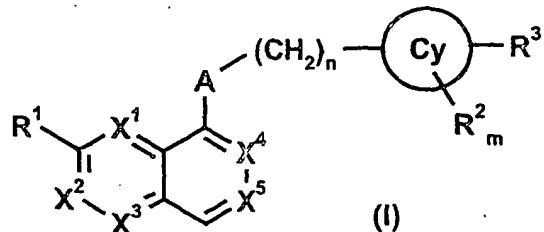
In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistzenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; *Chemother. J.* 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; *Clin. Infect. Dis.* 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin - United States*, 2002; *MMWR* 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige Verbindungen mit antibakterieller Aktivität. Diese Verbindungen sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



5 wobei

A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH, eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

10

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und X^5 unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CH oder CR⁴ sind,

15

Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-, eine Arylen- oder eine Heteroarylyengruppe ist.

20

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-, eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

25

die Reste R² unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,

Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste R² zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

5 R³ ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein
10 Heteroaralkylrest ist,

R⁴ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

15 n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat
20 oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
25 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-
30 Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder

verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-,
 5 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

10 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.
 15
 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,
 20 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl,
 25 Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxy carbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$,
 30 $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- ,
 $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,

$R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$,
 $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$,
5 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a
ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom,
eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -
Alkinylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
10 eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^d ein
Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
eine C_1-C_6 -Alkylen-, eine C_2-C_6 -Alkenylen- oder eine C_2-C_6 -
Alkinylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
15 mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für
Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
20 Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino,
Methyl-aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-
Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl,
Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy,
25 Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-
Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele
für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-,
Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-
gruppen.
30

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte
oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl)
cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt

1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen 5 ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexenon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die 10 Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4.5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalinyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

15

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, 20 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei 25 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, 30 Tetrahydrofuryl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-,
5 Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcyclo-alkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkyl-gruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome
10 enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein 15 oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 20 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl,
25 Alkinylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Hetero-alkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.
30 Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Koh-

lenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

5 Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyl-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische 10 Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel- 15 Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3- 20 Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

25

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Aryl- 30 alkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-cycloalkyl- und Alkylaryl-cycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin,

Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein 5 oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die 10 entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine 15 Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 20 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch 25 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocyclo-30 alkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroaryl-

yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-cycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Hetero-arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen
5 gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydro-isochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

10

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen
15 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
20 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkinyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer
30 Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des

weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren 5 Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CH₂, CH₂CH₂, CH₂N(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)CH₂, 10 CH₂O, OCH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂CH(OH), CH(OH), CH(OH)CH₂, NHCO, CONH, C(=O)CH₂ oder CH₂C(=O) ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei drei, vier oder fünf der Gruppen X¹, X², X³, X⁴ und X⁵, 15 CH-Gruppen sind.

Wiederum bevorzugt ist R¹ eine C₁-C₄-Alkyloxy- oder eine C₁-C₄-Heteroalkyloxygruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein 20 können.

Besonders bevorzugt ist R¹ eine Methoxygruppe.

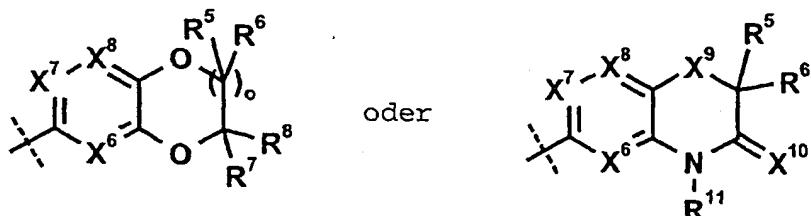
Wiederum bevorzugt ist R² eine Hydroxy-, eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Heteroalkyl- oder eine C₆-C₁₂-Heteroaralkylgruppe.

Weiter bevorzugt ist R³ eine Heteroalkylcycloalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

30 Besonders bevorzugt ist R³ eine Gruppe der Formel -B-Y, wobei B eine Alkylen- (insbesondere eine C₁-C₄-Alkylengruppe), Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Hetero-

alkylengruppe (insbesondere eine C₁-C₄-Heteroalkylengruppe) ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe (insbesondere eine Heterocycloalkyl- oder eine Arylheterocycloalkylgruppe) ist.

Wiederum bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen auf

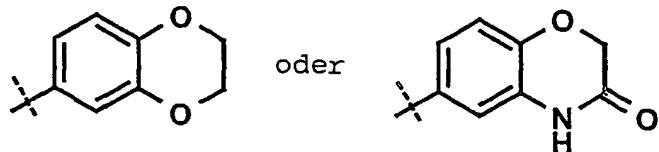


10

wobei X⁶, X⁷ und X⁸ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR⁹ sind, X⁹ und X¹⁰ unabhängig voneinander Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Gruppen der Formel NR¹⁰ sind, o gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind.

15

Besonders bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen auf:

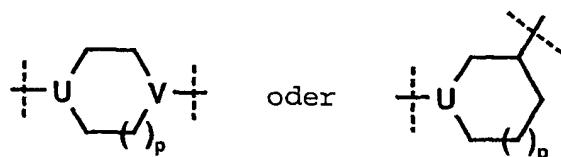


25 Weiter bevorzugt hat der Linker -A-(CH₂)- eine Kettenlänge von 2 oder 3 Atomen.

Des weiteren bevorzugt ist R⁴ ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine C₁-C₄-Alkyloxy-, oder eine C₃-C₆-Dialkylaminomethylgruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

Wiederum bevorzugt ist Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen.

Besonders bevorzugt ist Cy eine Gruppe der Formeln



wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH oder COH ist und V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist. An diese Gruppe können die Substituenten jeweils sowohl equatorial als auch axial gebunden sein.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

25

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

30

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie

5 Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure.

Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder

10 Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze.

15 Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygrokopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

25 Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder 5 einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte 10 Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, 15 Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, 20 Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talcum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, 25 Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann 30 man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet

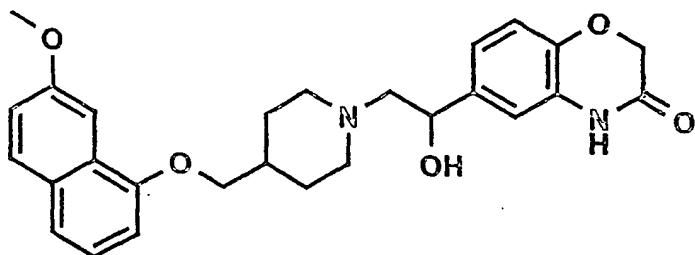
sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur
5 Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe
10 beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen
15 variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen
20 Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

25 BEISPIELE

Beispiel 1: (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxy)methyl]-piperidin-1-yl}-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

5 Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.14 g; 4.3 mmol) in THF (5 ml) wurde tropfenweise Diethyazodicarboxylat (755mg; 4.3 mmol) zugetropft. 4-Hydroxymethyl-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester (850 mg, 3.95 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 7-methoxy-1-naphthol
 10 (synthetisiert analog Aust. J. Chem. 1993, 46, 731) (668 mg; 3.95 mmol). Die gelbe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und mittels Säulenchromatographie an Silica Gel (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.11g (76%) eines farblosen Oels.
 15

MS (ESI⁺): 372.3 [M+H⁺]

Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin

20 Eine Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester (1.11 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und während zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am
 25 Rotationsverdampfer eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit conc. Ammoniaklösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeengt.

Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5 Ein Gemisch aus 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin (271 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser
10 gegossen und mit EtOAc extrahiert. Organische Phasen mit NH₄Cl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der kristalline Rückstand wurde mit MeOH und EtOAc verrührt und abgenutscht. Man erhielt 250 mg (52%) reines Produkt.

15

MS (ESI⁺) 461 [M+H⁺]

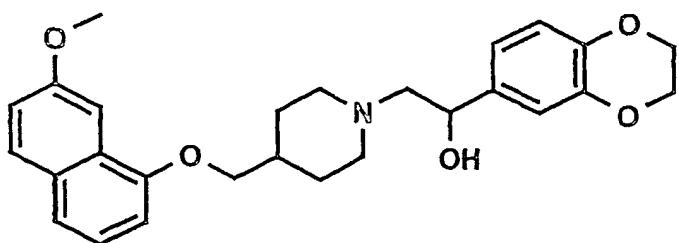
Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20 Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (150 mg) in EtOH (2 ml) wurde mit NaBH₄ (1 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das
25 Reaktionsgemisch wurde eingeengt, in Wasser aufgenommen und die weissen Kristalle abgenutscht und unter Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 140 mg reines Produkt.

MS (ESI⁺) 463.5 [M+H⁺]

30

Beispiel 2: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon



Synthese von 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin

5

In einem 50ml Rundkolben wurde 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde (1g, 6.09 mmol) in Acetonitril (15 ml) gelöst, Trimethylsulfoniumjodid (1.28g, 6.28 mmol) und KOH (2.4 g) und einige Tropfen Wasser dazugegeben und 1.5h bei 60°C röhren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Hex1:EE1 chromatographiert. Man erhielt 1g (100%) reines Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 6.80-6.77 (m, 3H); 4.27 (s, 4H); 3.78 (dd, J=2.61, 4.02, 1H); 3.11 (dd, J=4.02, 5.4, 1H); 2.79 (dd, J=2.61, 4.5, 1H)

Synthese von (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon

Zu einer Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und

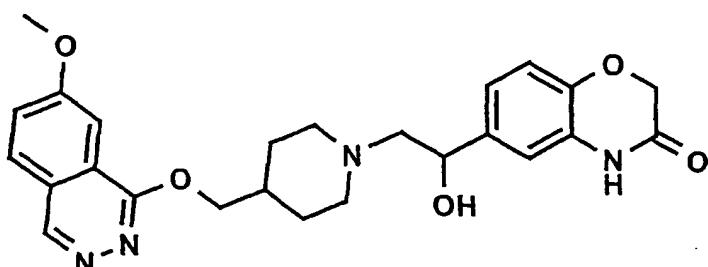
Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ 5 getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 62.5 mg (38%) als beigen Schaum.

MS (ESI⁺) 450.5 [M+H⁺]

10

Beispiel 3: (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxy)methyl]-piperidin-1-yl}-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15



Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazin

Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-phthalazin-1-on (2.2 g, 12.5 mmol, hergestellt wie in J. Am. Chem. Soc 1924, 1889 20 beschrieben) und POCl₃ (10 ml) wurde während 6h zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl₃ wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Organische Phase mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und 25 eingeengt. Das Produkt wurde mittels Säulen-chromatographie (hex/EtOAc 1:1) gereinigt.

¹H-NMR (CDCl₃): 9.33 (s, 1H); 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.58 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H); 4.0 (s, 3H)

5 MS (ESI⁺) 195/197 [M+H⁺]

Synthese von 4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxyethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butyl ester (475 mg, 2.2 mmol) in DMF (10 ml) wurde mit NaH Dispersion (55%, 96 mg) versetzt und 5 Minuten röhren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazine (430 mg; 2.2 mmol) in DMF wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch während 4h bei Raumtemperatur
15 gerührt, mit EtOAc und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Es wurden 709 mg (86%) erhalten.

,20

MS (ESI⁺) 374.5 [M+H⁺]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin

25 Die BOC Gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM entschützt.

MS (ESI⁺) 284.5 [M+H⁺]

30 Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin (273 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50 C erhitzt. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abgenutscht und mit MeOH/EtOH/THF verrührt wurde. Man
5 erhielt auf diese Weise 80 mg reines Produkt.

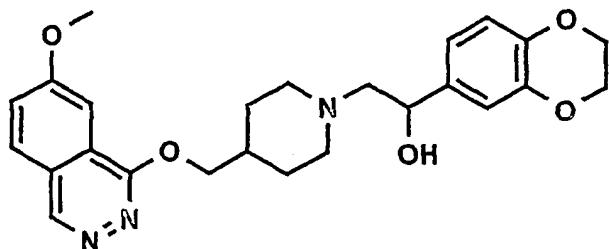
MS (ESI⁺) 463.5 [M+H⁺]

Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
10 Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (40 mg) in EtOH (2 ml) und THF (2 ml) wurde mit NaBH₄ (1 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO₂ adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH₄OH) gereinigt. Man
15 erhielt 25 mg reines Produkt.

20 MS (ESI⁺) 465.5 [M+H⁺]

Beispiel 4: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanol

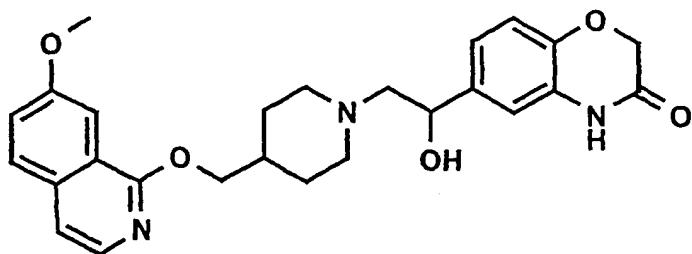
25



Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und Kaliumcarbonat 5 (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Pahse wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels 10 Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

MS (ESI⁺) 452.5 [M+H⁺]

15 Beispiel 5: 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



20 Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-isochinolin
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-isochinolin-1-on (6.5 g, 37 mmol, hergestellt analog J. Heterocycl. Chem 1985, 22, 328) und POCl₃ (50ml) wurde während 6h zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl₃ wurde am Rotationsverdampfer 25 abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Organische Phase mit Eiswasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das

Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (hex/EtOAc 3:1) gereinigt.

MS (ESI⁺) 194.5 [M+H⁺]

5

Synthese von 4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (1075 mg, 5 mmol) in THF (20 ml) wurde
10 mit NaH Dispersion (55%, 240 mg) versetzt und 5 Minuten röhren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-isochinolin (965 mg; 5 mmol) in THF wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch während 5h bei 50C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Ether und Wasser
15 verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittles Chromatographie an SiO₂ (hex/EtOAc 3:1) gereinigt. Es wurden 1.16 g (62%) erhalten.

20 MS (ESI⁺) 373.5 [M+H⁺]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin

Die BOC gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM
25 entschuetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.8 (d, J=5.97 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.91, 1H); 7.43 (d, J=2.52, 1H); 7.24, (dd, J=8.91, 2.52, 1H); 7.08 (d, J=5.97, 1H); 4.32 (d, J=6.51, 2H); 3.88 (s, 3H);
30 3.26-3.24 (m, 2H); 2.88-2.70 (m, 2H); 2.1-2.05 (m, 1H); 2.0-1.9 (m, 2H); 1.60-1.46 (m, 2H)

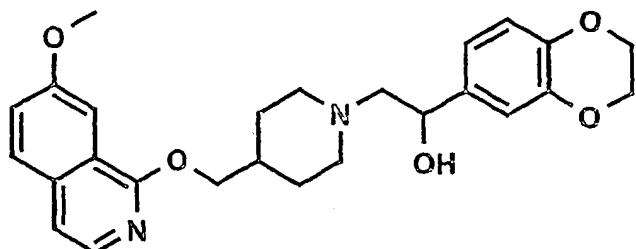
Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin (272 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-
5 benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit K₂CO₃ (1 eq) versetzt und über Nacht auf 50 C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt auf diese Weise 250 mg (54%)
10 reines Produkt.

MS (ESI⁺) 462.5 [M+H⁺]

Synthese von 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (200 mg, 0.5 mmol) in EtOH (20 ml) wurde mit NaBH₄ (40 mg) versetzt und während 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO₂ adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH₄OH) gereinigt. Das Produkt wurde aus Ether kristallisiert. Man erhielt 55 mg (28%) reines Produkt.
25

MS (ESI⁺) 464 [M+H⁺]

Beispiel 6: Synthese von 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanol
30



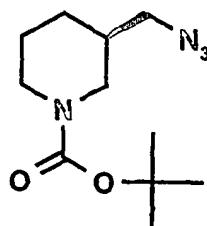
Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

15 MS (ESI⁺) 451.5 [M+H⁺]

Beispiel 7: 2-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol

20

Synthese von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Zu einer Lösung von (3R)-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (2g, 9.29 mmol hergestellt analog Tetrahedron Lett 2002, 43, 8917 und Gazz. Chim. Ital. 1972, 102, 189.) in DCM (30 mL) wurden bei 0C,

5 Triethylamin (2.6mL, 18.6mmol), und dann Methansulfonylchlorid (0.8mL, 10.3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Gesättigte NaHCO₃ Lösung (20mL) und DCM (30mL) wurden zugegeben. Die zwei Phasen wurden

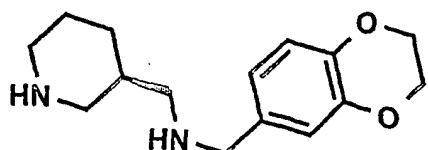
10 getrennt und die organische Phase mit Sole (20mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde schnell über Silica filtriert (AcOEt/Hex 1:1). Das Rohprodukt wurde in DMF (40 ml) aufgenommen und mit Natriumazid (1.2 g, 18.4 mmol) versetzt. Das

15 Reaktionsgemisch wurde während 5h bei 80°C gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt und mit Ether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Es

20 konnten 2.16g (9 mmol) als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 241.4 [M+H⁺]

Synthese von (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-
25 methyl)-piperidin-3-ylmethylamin



Eine Lösung von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butyl ester (2.16 g, 9 mmol) in THF (60mL) und

Wasser (1mL) wurde mit polymergebundenem Triphenylphosphin (6.3 g, 3.6 mmol/g) versetzt. Das Gemisch wurde während 4 Tagen bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und in 5 Methanol (35ml) aufgenommen. 1,4-Benzodioxan-6-carboxaldehyde (1.48 g, 9 mmol) und 3A MS (9.6g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Natriumborhydrid (1.2g, 31.7 mmol) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde für weitere 10 16h bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und in Wasser (100ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2*200ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (DCM-MeOH 19-1) 15 gereinigt. Es wurden 2.2 g Produkt als Oel erhalten. Dieses Oel wurde in TFA (10 ml) aufgenommen und während 1 h gerührt. Das Gemisch wurde eingeengt, in wässriger Ammoniaklösung aufgenommen und mit DCM (2*30ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über 20 MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Es konnten 1.44g (5.53 mmol) Produkt als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 263.0 [M+H⁺]

25 Synthese von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-y1)-ethanon
(Synthesis 2002, 83)

Eine Lösung aus 3-Bromchinolin (10.4 g, 50 mmol) in conc. H₂SO₄ (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit NBS (10.7g, 60 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das 30 Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit wässriger Ammoniaklösung basisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an

SiO_2 (DCM/hex 6:4, DCM, EtOAc) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 8g (56%) 3,5-Dibromochinolin als weisse Kristalle.

5 1H-NMR (CDCl_3): 8.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 8.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 1H);

MS (ESI+) m/z 285/287/289 [$\text{M}+\text{H}^+$]

10

Dieses Dibromid (2 mmol) wurde durch Reaktion mit Natriummethylat (4 mmol) in HMPT (8 ml) (Tetrahedron 2002, 58, 1125) gelöst und im Mikrowellenofen während 2 min auf 90 C erhitzt. Diese Prozedur wurde 6mal 15 wiederholt. Das vereinte Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen, mit Ether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO_2 (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhielt 2.78 g (67%) 5-Bromo-3-methoxychinolin.

20

Dieses 5-Bromo-3-methoxychinolin wurde zu 1-(3-Methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon umgesetzt wie in der Literatur (WO 0208224) beschrieben.

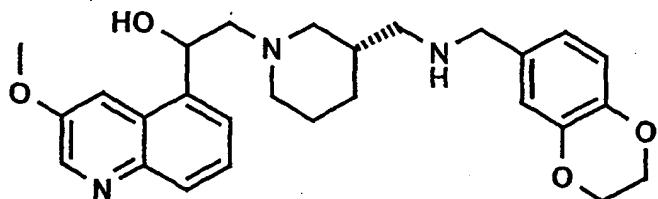
25 1-(3-Methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon (500 mg, 2.5 mmol) in AcOH (10 ml) wurde mit Br_2 (1eq) und HBr (33% in AcOH) versetzt. Das Gemisch wurde während 2h bei rt gerührt. Laut MS bildete sich ein Gemisch aus mono- und dibromierten Produkt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Organische Phasen mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Die Produkte wurden mittels Chromatographie an SiO_2 (hex/EtOAc 2:1) getrennt. Man

erhielt 225 mg 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon.

1H-NMR (CDCl₃): 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.65 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H); 8.13 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.64 (t, J=7.8 Hz, 1H); 4.65 (s, 2H); 4.01 (s, 3H).

MS (ESI+) m/z 280/282 [M+H⁺]

10 Synthese von (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol



15

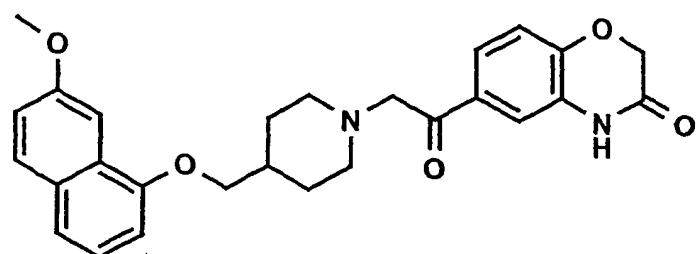
Eine Lösung von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon (0.113 g, 0.4 mmol) und (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-ylmethyl-amin (0.106 g, 0.4 mmol) in THF (3mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand in Methanol (2mL) aufgenommen. Nachdem auf 0°C gekühlt worden war, wurde NaBH₄ (0.031g, 0.8 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während einer Stunde bei 0°C gerührt. Es wurde Wasser (3 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie (DCM-MeOH 9-1 1% NH₄OH) gereinigt. Man erhielt (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-

methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol (0.097g, 0.21 mmol).

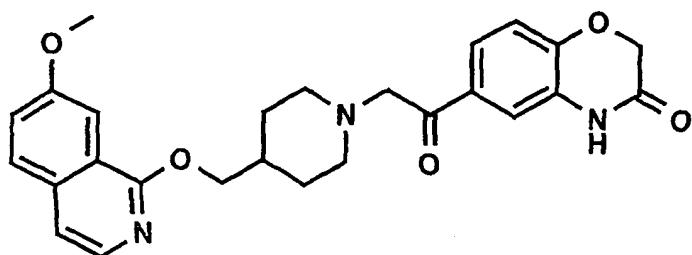
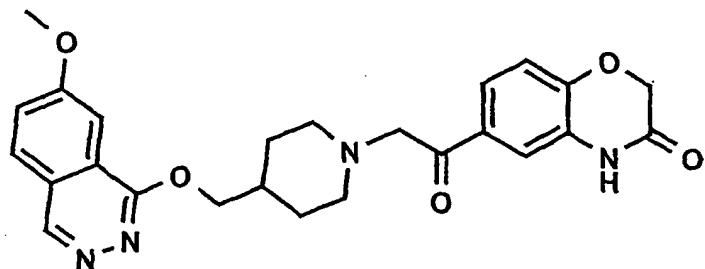
MS (EI) m/z: 464.5 [M+H⁺]

5

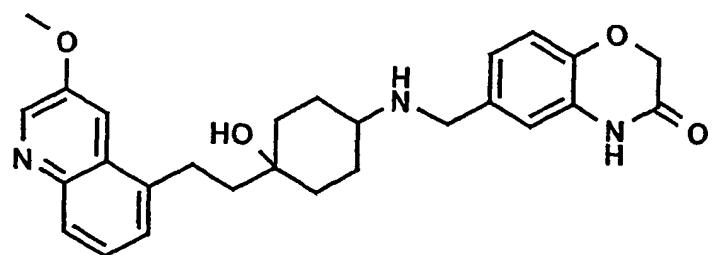
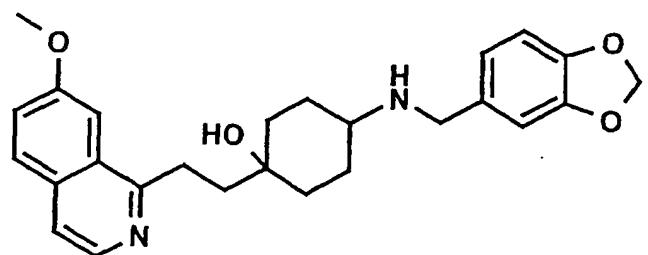
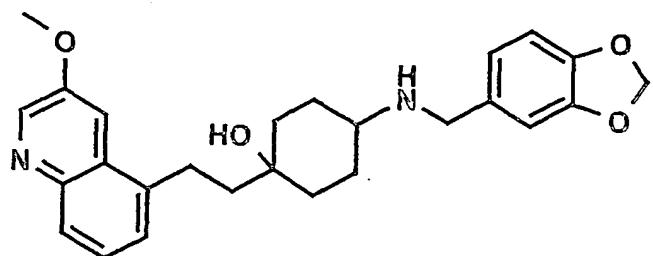
Die folgenden Beispiele wurden analog zu den oben beschriebenen hergestellt:



10



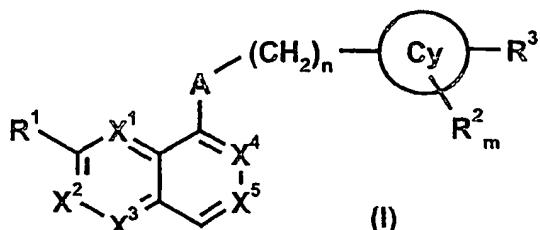
32



5

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



5

wobei

10 A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH,
eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder
eine Heteroalkylengruppe ist,

15 X¹, X², X³, X⁴ und X⁵ unabhängig voneinander
Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CH oder CR⁴
sind,

15

Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-,
eine Arylen- oder eine Heteroarylengruppe ist.

20 R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine
Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-,
eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine
Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine
Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine
Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine
25 Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder
eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

die Reste R² unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, 5 Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste R² zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Hetero- 10 aralkyrlings sind,

R³ ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- 15 oder ein Heteroaralkylrest ist,

R⁴ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

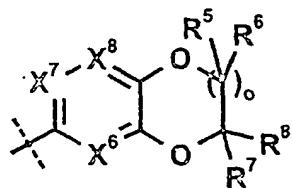
20 n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

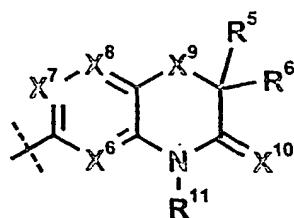
oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, 25 Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CH₂, CH₂CH₂, CH₂N(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄- 30 Alkyl)CH₂, CH₂O, OCH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂CH(OH), CH(OH), CH(OH)CH₂, NHCO, CONH, C(=O)CH₂ oder CH₂C(=O) ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei drei, vier oder fünf der Gruppen X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und X^5 , CH-Gruppen sind.
- 5 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine C_1-C_4 -Alkyloxy- oder eine C_1-C_4 -Heteroalkyloxygruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.
10
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine Methoxygruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei
15 R^2 eine Hydroxy-, eine C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Heteroalkyl- oder eine C_6-C_{12} -Heteroaralkylgruppe ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
20 R^3 eine Heteroalkylcycloalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
25 R^3 eine Gruppe der Formel -B-Y ist, wobei B eine Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe ist.
- 30 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist,



oder

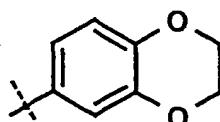


wobei X^6 , X^7 und X^8 unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR^9 sind, X^9 und X^{10} unabhängig voneinander Sauerstoff- oder Schefelatome oder Gruppen der Formel NR^{10} sind, α gleich 0, 1 oder 2 ist, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind und R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind.

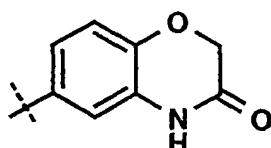
5

10

10. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist:



oder



15

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Linker $-A-(CH_2)_n-$ eine Kettenlänge von 2 oder 3 Atomen aufweist.

20

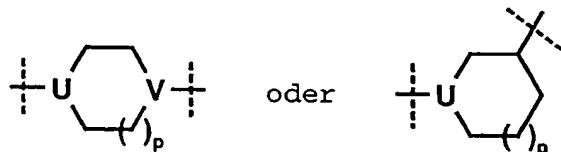
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei R^4 ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine C_1-C_4 -Alkyloxy-, oder eine C_3-C_6 -Dialkylaminomethylgruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

25

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen ist.

5

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine der folgenden Strukturen aufweist,



10 wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH oder COH ist und V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 14 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.

20 16. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.